

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ  
КАФЕДРА ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ З КУРСОМ ПРОПЕДЕВТИКИ

УДК 616.36-008.847.9-002.2-021-039.36 (043.3)

**Кучма Наталія Григорівна**

**РОЛЬ МАРКЕРІВ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ В  
ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ  
ПЕЧІНКИ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

**Орловський Віктор Феліксович**

СУМИ – 2012

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	16
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	17
ВИСНОВКИ.....	21
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	22

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза  
АСТ – аспартатамінотрансфераза  
ВЖК – вільні жирні кислоти  
ГГТП – гама-глутамілтранспептідаза  
ІР – інсулінорезистентність  
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності  
ЛФ – лужна фосфатаза  
МС – метаболічний синдром  
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки  
НАСГ – неалкогольний стеатогепатит  
НАСП – налкогольний стеатоз печінки  
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів  
РФК – реактивні форми кисню  
СРБ – С-реактивний білок  
ТГ – тригліцериди  
УЗД – ультразвукова діагностика  
ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$   
ЦД – цукровий діабет

## ВСТУП

**Актуальність.** З кожним роком зростає захворюваність на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). В США неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) вийшов на перше місце серед хвороб печінки і складає 20-30 % [46]. В Україні за 5 років поширеність НАСГ збільшилась у 2,2 рази, а цирозів печінки – на 59,6 % [6].

Для НАЖХП характерні дві основні форми: стеатоз печінки, що має доброякісний перебіг та стеатогепатит, що у 25 % випадків може прогресувати до печінкової недостатності та цирозу печінки [17]. Розуміння механізмів розвитку та прогресування НАЖХП є дуже важливими, однак ці механізми до кінця не з'ясовані і викликають зацікавлення.

Більшість авторів розглядають хронічне субклінічне запалення, як основний механізм прогресування НАЖХП. Завдяки розвитку запалення в печінці спостерігається більша частина гістологічних змін, які існують при прогресуванні НАЖХП: від ураження мембран з некрозом клітин до активації зірчастих клітин перекисними альдегідами і продукції колагену [4]. Щодо участі загальноприйнятого маркера запалення, С-реактивного білка (СРБ), в прогресуванні хвороби, в літературі мають місце неоднозначні дані [63, 74].

«Золотим стандартом» у діагностиці фіброзу печінки є пункційна біопсія. Традиційно використовують прижиттєву транскутантну біопсію печінки з подальшим гістологічним дослідженням. Але даний метод обмежений наявністю протипоказів, похибкою отримання результатів через нерівномірний розвиток фіброзу, необхідність декількох біопсій протягом життя пацієнта, ряд ускладнень, включаючи летальні [28, 34].

Пошук неінвазивних (сироваткових) маркерів діагностики фіброзу печінки, як фактору розвитку та прогнозу НАСГ, набуває все більшого значення. Актуальним є узагальнення критеріїв лабораторної діагностики, за якими можна було б контролювати прогресування хвороби. Тому доцільним, на

наш погляд, є визначення маркерів сібклінічного запалення, сироваткових трансаміназ та їхній взаємодії в процесі прогресування НАЖХП.

**Мета:** визначення рівня сироваткових трансаміназ – аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та біохімічних показників холестазу –  $\gamma$ -глутамінтранспептіази (ГГТП) та лужної фосфатази (ЛФ) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, в залежності від рівня С-реактивного білка.

**Завдання:**

1. Визначити рівня сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ) та показників холестазу (ГГТП, ЛФ) у крові хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Визначити кількісним методом наявність С-реактивного білку та порівняти його з біохімічними змінами в крові.
3. Оцінити вплив стандартного лікування на динаміку змін біохімічних показників та С-реактивного білку.

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Захворювання печінки різної етіології, враховуючи їх широку розповсюдженість, як у світі в цілому, так і в нашій країні, представляють собою актуальну проблему охорони здоров'я. На сьогодні відомо, що поряд з вірусними, алкогольними, медикаментозними та іншими факторами суттєву роль у розвитку хронічного гепатиту на цирозу печінки відіграють порушення обміну, у першу чергу жирового. Неалкогольна хвороба печінки є одним із компонентів метаболічного синдрому (МС), поширеність якого зростає з кожним роком. Розповсюдженість цієї патології в різних країнах Європи досить велика, і по даним різних авторів, складає 10-24 % в загальній популяції населення, 57-74% серед огрядних людей і приблизно у 11% пацієнтів, котрим проводили біопсію печінки у зв'язку з підвищенням трансаміназ сироватки крові [7-10].

У 1988 р. G. Reaven описав симптомокомплекс, що включав гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, гіпертригліцеридемії, низький рівень холестерину ЛПВЩ і артеріальну гіпертензію, під назвою синдром Х. І вперше висунув теорію, що порушення, об'єднанні рамками синдрому, мають спільне походження з інсулінорезистентністю (ІР) та компенсаторною гіперінсулінемією. Пізніше у 1989 р. Kaplan назвав сукупність абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії порушення толерантності до глюкози і гіпертригліцеридемію «смертельним квартетом». В останні роки більш визнаним терміном є «метаболічний синдром», котрий об'єднує метаболічні порушення і захворювання, в основі яких лежить ІР [10, 15, 26].

Інсулінрезистентність – це відсутність повноцінної метаболічної відповіді на ендогенний чи екзогенний інсулін. Це може бути пов'язано з неповноцінністю самої молекули інсуліну, порушення її компліментарності з рецепторами. Але найчастіше причиною виникнення інсулінрезистентності є порушення низки реакцій фосфорилування ензимів інсулінового рецептора в середині клітини. В результаті порушується транслокація

внутрішньоклітинних транспортерів глюкози GLUT-4 в цитоплазматичну мембрану і молекула не потрапляє у внутрішньоклітинний простір для подальшого використання [12, 15, 19].

У печінці ІР може впливати на багато інсулінчутливих метаболічних шляхів. Внаслідок високого рівня інсуліну в значній мірі активується синтез жирних кислот, при цьому окислення жирних кислот і глюконеогенез залишаються надактивованими. Існує два можливі шляхи виникнення ІР, пов'язаних із запаленням. Перший полягає в тому, що активація посередників запального сигналу може безпосередньо впливати на фосфорилування серину в інсулінчутливих клітинах, таких як гепатоцити та міоцити, і таким чином індукувати ІР. Другий шлях пов'язаний з інфільтрацією запальних клітин у адипозну тканину, яка може впливати на метаболізм ліпідів в адипоцитах (наприклад, ФНП- $\alpha$  сприяє ліполізу), а також – на вироблення цитокінів адипозною тканиною, що у свою чергу передає сигнал іншим метаболічно активним тканинам [2, 11, 27].

В літературі є дані, що ФНП- $\alpha$  знижує чутливість тканин до інсуліну шляхом гальмування експресії адипоцитами гормону адипонектину [47, 53, 63]. Вміст адипонектину в сироватці крові зворотно корелює з індексом маси тіла, вмістом тригліцеридів (ТГ) у гепатоцитах, а також – з показником гомеостазу інсуліну, що вказує на ІР [71]. Адипонектин знижує рівень вільних жирних кислот (ВЖК) і стимулює їх окислення у міоцитах, таким чином підвищуючи чутливість гепатоцитів і міоцитів до інсуліну, і знижуючи розпад глікогену в печінці. Зниження синтезу і секреції адипонектину при ожирінні сприяє стабільності ІР та підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу [70].

МС діагностується при наявності трьох чи більше критеріїв, запропонованих Національним комітетом США по холестерину [1, 7]:

- абдомінальний тип ожиріння (окружність талії у чоловіків  $> 94$  см, у жінок  $> 80$  см)
- підвищення рівня тригліцеридів ( $\geq 1,7$  ммоль/л)

- зниження рівня холестерину ЛПВЩ ( $< 1,0$  ммоль/л у чоловіків та  $< 1,2$  ммоль/л у жінок)
- підвищення рівня холестерину ЛПНЩ ( $> 3,0$  ммоль/л)
- гіперглікемія натще ( $\geq 6,1$  ммоль/л)

В літературі МС частіше обговорюють з позиції хвороб серцево-судинної системи. Стан системи травлення та її роль у розвитку МС ще не достатньо вивчена клініцистами. Останній час цю проблему частіше розглядають в позиції порушення функції гепатоцита [ 3,12 ].

Печінці належить основна роль у жировому та вуглеводному обміні та порушенні основних ланок метаболізму. Що призводить до дисфункції підшлункової залози та розвитку інсулінрезистентності. [4,5,13].

Вперше картину жирової хвороби печінки описав Thaler H. в 1962 р. (без розділення патології на алкогольну та не алкогольну). А термін «неалкогольний стеатогепатит» введений у 1980 р. Ludwig J. та співавторами для визначення хронічного захворювання печінки у людей, що не вживають алкоголь в гепатотоксичних дозах (більше 40 г абсолютного етанолу на добу), але мають гістологічну картину аналогічну алкогольному гепатиту [3,5]

Для НАЖХП характерні дві основні форми: неалкогольний стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит [11]. НАСП вважається доброякісним станом, у той час як НАСГ, більш серйозна форма НАЖХП, може прогресувати у 25 % випадків до цирозу печінки і печінкової недостатності [14, 23].

Активне вивчення епідеміології, етіопатогенеза, факторів ризику НАЖХП та НАСГ охоплює період останніх трьох десятиліть, і подібна цікавість до цих форм виправдана рядом отриманих фактів, що вказують на вплив цієї хвороби на прогноз та якість життя пацієнтів.

Дані щодо розповсюдженості НАСГ суттєво відрізняються і часто не відповідають дійсності. Це пов'язано з тим, що хворі вчасно не звертаються за медичною допомогою, внаслідок відсутності будь-яких симптомів. Тим



паче, згідно літературних даних НАСГ – найбільш розповсюджене захворювання печінки, яке виявляють у популяціях різних країн у 10 – 24 % випадків, і, яке не залежить від віку та расової належності [18, 50]. Серед хворих, яким проводилась біопсія печінки, поширеність НАСГ складає приблизно 7 – 9 % в західних країнах і 1,2 % в Японії [73]. У США поширеність НАСГ серед захворювань печінки вийшла на перше місце і складає 20 – 30 % [33]. До 40 % невірусних цирозів печінки пов'язані із НАСГ, який є причиною 5 – 8 % трансплантацій печінки, які виконані в США і в країнах Євросоюзу [29,45]. За даними аутопсій жертв автокатастроф у США, НАСГ виявлений у 1 – 2 % людей з нормальною масою тіла, які не зловживали алкоголем, і у 20 % із ожирінням [32, 68]. Поширеність НАСГ серед пацієнтів, у яких тривалий час зберігаються ознаки цитолізу «невідомого походження», складає 20 – 32 % [26, 67].

Розвиток та існування НАСГ пов'язано з високим ризиком формування виражених фіброзних змін у печінці та печінкової недостатності – саме ця нозологічна форма відповідальна за 60-80% криптогенних цирозів [38, 42].

Ожиріння, ЦД 2 типу та гіперліпідемія можуть викликати розвиток НАСГ, оскільки всі ці патологічні стани об'єднують синдром інсулінорезистентності [49]. Поширеність НАСГ на фоні ІР у світовому масштабі складає до 10 % (600 млн людей) [52]. Виявлена пряма кореляція між ступенем ожиріння, ЦД 2 типу та розповсюдженістю і тяжкістю НАСГ [33, 46]. Згідно даних Marchesini G. (2004) НАСГ у хворих із ожирінням визначають у 4,6 рази частіше, ніж у загальній популяції [31]. Серед контингенту хворих із НАСГ найбільшу частку (50 – 100 %) складають пацієнти з ожирінням, 20 – 72 % - із ЦД 2 типу, 20 – 92 % - із гіперліпідемією. Частота виникнення НАЖХП у хворих із ЦД 2 типу складає від 24 до 88 % [22, 32].

За останні роки з'явилися повідомлення про збільшення кількості випадків НАЖХП в осіб без ЦД, із нормальною масою тіла та рівнем сироваткових ліпідів, у тому числі й у дітей [37]. Так, наприклад, НАСП

діагностують у 35 % худих пацієнтів [141], а НАСГ – у 2,7 % пацієнтів із недостатньою масою тіла [35, 46].

НАЖХП може спостерігатись у всіх вікових групах. В окремих повідомленнях показано превалювання жінок серед хворих на НАСГ [54]. Однак, у більшості повідомлень кількість чоловіків та жінок із НАЖХП однакова, або, навіть, відмічено превалювання чоловіків [72]. Ruhl С. Е. (2003) при обстеженні хворих із НАЖХП встановив превалювання чоловіків у віці 40 років та жінок у віці 60 років [71].

У цілому в Україні за 5 років захворюваність на стеатогепатит різної етіології збільшилась на 76,6 %, цироз печінки – на 75,6 %, поширеність НАСГ за цей період – в 2,2 рази, а цирозів печінки – на 59,6 % [19, 41].

Етіологія НАЖХП багатофакторна. Виділяють випадки первинного та вторинного НАСП та НАСГ. Також розрізняють екзо- та ендогенні етіологічні чинники.

Стосовно розвитку НАСГ у рамках МС, то роль печінки залишається невідомою у формуванні метаболічних змін. Ймовірніше, стан який називають «предіабетом» є предиктором не тільки ЦД, але й НАСП та НАСГ. На сьогоднішній день відомо, що кожний компонент МС окремо та їх кластери супроводжуються вторинними метаболічними ураженнями печінки, основним чином формуванням НАЖХП [2,3].

Тривалий час вважали, що НАЖХП – це доброякісний стан, однак в останні роки доведено, що у чверті (27%) пацієнтів впродовж 9 років розвивається фіброз, у кожного 5 (19%) – цироз різного ступеня вираженості [67]. При більш тривалому спостереженні прогресування фіброзу спостерігається у 50 % хворих на НАЖХП, причому часто цей процес протікає без клінічної маніфестації [38].

Однак, патогенез НАЖХП до цих пір до кінця не визначений, і зв'язок між НАСП та НАСГ повністю не вивчений. Особливо важливу роль у патогенезі НАЖХП у теперішній час відводять порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів [19,22].

ІР відіграє центральну роль у розвитку НАСП та НАСГ. Надмірне надходження вільних жирних кислот (ВЖК) у системний кровотік завдяки ІР обумовлює розвиток НАСП. Одночасно, значне накопичення триацилглицеридів (ТГ) у печінковій тканині може сприяти зниженню чутливості рецепторів гепатоцитів до дії інсуліну і призвести до печінкової ІР. Таким чином, до сих пір залишається питання: НАСГ є наслідком печінкової ІР або стеатоз печінки обумовлює печінкову ІР [44,58].

Розвиток НАСГ може бути обумовлений декількома факторами. Досліджено 4 механізми накопичення жиру у печінці: збільшення надходження жиру та жирних кислот з їжею, захоплення їх печінкою з кровоплину; посилення синтезу або пригнічення процесів окислення жирних кислот у мітохондріях, що сприяє посиленню продукції ТГ; порушення виведення ТГ із гепатоцитів; вуглеводи, які надходять до печінки з кровоплину в надлишковій кількості, також можуть перетворюватись в жирні кислоти.

Надлишок інсуліну, що супроводжує МС, сприяє посиленню ліполізу вісцерального жиру із вивільненням величезної кількості ВЖК. Підвищення окислення ВЖК печінкою призводить до активації глюконеогенезу, а зменшення чутливості гепатоцитів до інсуліну – до зниження поглинання глюкози. Таким чином, на фоні ІР печінка активно засвоює жирні кислоти і синтезує ТГ, що і сприяє розвитку та прогресуванню НАСП.[55,61].

У печінці здорової людини постійно є певна кількість ліпідів різних типів, на частку яких припадає не більше 1,5 % її маси (переважно ТГ, які не визначаються при світловій мікроскопії). Ліпіди стають помітними під мікроскопом у вигляді крапельних включень, якщо їх вміст перевищує 2-3 % маси печінки. У цьому випадку можна казати про розвиток жирової дистрофії печінки. Максимально зареєстрований вміст жиру в печінці складає 24 % від її ваги [43].

В основу патогенезу НАСГ покладена теорія «двох поштовхів», запропонована Day С. і James О. (1998) [51], яка і до теперішнього часу

залишається основною теорією. В якості «першого поштовху» розглядається НАСП. Останній розвивається в результаті надмірного вживання калорійної їжі, ожиріння, особливо вісцерального та ІР. Прогресування від НАСП до НАСГ( «другий поштовх») супроводжується тим, що в результаті каскаду реакцій окислення ВЖК збільшується продукція вільних радикалів, розвивається окислювальний стрес, активується перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Продукти, які утворюються при цьому, (малоновий альдегід, 4-гідроксиноненал) викликають некроз та апоптоз гепатоцитів, розвивається НАСГ [66].

Для розвитку другої стадії потрібна присутність деяких ферментів. Такими факторами можуть бути приймання деяких медикаментів, таких як аміодарон, пергексилен, 4,4-діетиламіноетоксигексестрол та інших, підвищення синтезу цитохрому P450 (CYP) 2E1, ендотоксини [9,15,71]. Також є дані про роль цитокінів (інтерлекін-6 (ІЛ-6), ІЛ-8, ФНП-α) у прогресуванні ураження печінки при НАСГ [57].

Ключову роль у механізмі розвитку НАСГ відіграє ПОЛ. Реактивні форми кисню (РФК) володіють прямою цитотоксичністю, активуючи Fas-опосередкований апоптоз гепатоцитів, ініціюють ПОЛ, що призводить до утворення реактогенних сполук, у тому числі малонового діальдегіду та 4-гідроксиноненалу. Дані сполуки можуть як безпосередньо викликати загибель гепатоцитів, так і індукувати цитотоксичні імунні реакції внаслідок ковалентного зв'язування з клітинними протеїнами, а також приймати участь у формуванні цитокератинів, фіброгенезі та хемотаксисі поліморфноядерних нейтрофілів.

Зірчасті клітини, що продукують сполучну тканину, знаходяться в тісному функціональному зв'язку з гепатоцитами і макрофагами печінки (клітинами Купфера). Внаслідок пошкодження гепатоцитів, останні виділяють різні біологічно активні речовини, включаючи перекиси і протеази. Ці речовини активують макрофаги печінки, а також ендотелій синусоїдів. До цих речовин відносяться прозапальні цитокіни - ІЛ-1, ФНП-α,

перекиси, оксид азоту, ендотелін, але основна роль в активації зірчастих клітин належить тромбоцитарному фактору (PDGF), активатору плазміногену, трансформуючому фактору росту  $\beta 1$  (TGF  $\beta 1$ ). Під дією перерахованих вище речовин зірчасті клітини втрачають депо ретиноїдів й самі починають секретувати TGF  $\beta 1$  - фактор, який грає ключову роль у розвитку подальшої аутоактивації зірчастих клітин і міграції їх у ділянки запалення. Далі зірчасті клітини перетворюються на міофібробласти, які виробляють позаклітинний матрикс печінки і активно діляться в ділянках запалення. За сучасними уявленнями, розвиток фіброзу печінки пов'язаний з порушенням процесів утворення і деградації компонентів позаклітинного матриксу. Зірчасті клітини виробляють речовини, здатні як стимулювати розсмоктування позаклітинного матриксу, так і пригнічувати цей процес. Основними ферментами, що викликають деградацію міжклітинної речовини, є матриксні металопротеїнази (ММП), основним активатором яких служить білок - плазмін. Тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ (ТІММП) пригнічує активність ММП. І ТІММП, і ММП виробляють зірчасті клітини. Крім того зірчасті клітини здатні гальмувати активацію ММП шляхом гальмування активності плазміну. Стимуляція стелатних (Ito) клітин супроводжується надлишковою продукцією компонентів сполучної тканини з розвитком перисинусоїдального фіброзу, а при тривалому персистуванні процесу – цирозу печінки. [33,69,72].

Розвитку НАСГ можуть сприяти мутації генів, що кодують ступінь та структуру ожиріння, чутливість тканин до інсуліну, депонування жирів в печинці, окислення жирних кислот. Генетична мінливість відповіді на дію генів жирової тканини і факторів росту також впливає на ризик розвитку ІР або ЦД 2 типу.

Що стосується клінічної картини НАЖХП. То більшість пацієнтів не висувала ніяких специфічних скарг, характерних для хвороб печінки. Хворі часто звертаються до лікарів з інших причин (ішемічна хвороба серця, застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ожиріння,

гінекологічні або психічні захворювання, жовчнокам'яна хвороба, пухлини, захворювання периферичних судин, гіпотиреоз). Переважно НАСГ діагностується випадково [35,37].

Найбільш розповсюдженим симптомом НАСГ є астенія. Рідше, хворі (особливо діти) відмічають незначний дискомфорт у животі, болі в його правому верхньому квадранті, які не мають чіткого зв'язку з будь-якими провокуючими факторами. Як правило, при першому обстеженні у 50 – 75 % хворих виявляють збільшення печінки [28] без симптомів, що характерні для хронічних захворювань печінки. Ступінь гепатомегалії корелює з тяжкістю НАЖХП та нерідко визначає його перебіг. Приблизно у 25 % випадків знаходять збільшення селезінки. Диспепсичні явища, шкірний зуд, жовтяницю, «печінкові знаки», ознаки портальної гіпертензії (збільшення селезінки, асцит) виявляють переважно на стадії цирозу печінки [43].

Показники печінкових тестів при НАСП, як правило, нормальні. Лабораторні ознаки цитолізу виявляються у 50 – 90 % хворих на НАСГ. Найбільш часто виявляється підвищення активності АЛТ і АСТ у крові у 2 – 3 рази (не більше 4 норм) [73]. У 30 – 60 % хворих на НАСГ підвищення активності лужної фосфатази і  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, як правило, не більше, ніж 2-кратне.

Гіпербілірубінемія в межах 25 – 35 ммоль/л відзначається в 12 – 17 % випадків, частіше рівень сироваткового білірубіну зберігається в межах норми. Порушення білково-синтетичної функції печінки спостерігається лише при формуванні цирозу печінки. При дрібнокрапельному стеатозі може спостерігатися зниження протромбінового індексу. Гіпер- $\gamma$ -глобулінемія відзначається у 13 – 30 % хворих, а підвищення тимолової проби відмічається у 25 – 30 % хворих [72].

При УЗД у пацієнтів на НАСГ часто виявляється збільшена гіперехогенна, «яскрава» тканина печінки внаслідок дифузної жирової інфільтрації з крупнозернистою структурою, поганою диференціацією судин, так звана «велика біла печінка». Однак цей показник неспецифічний і не

дозволяє діагностувати НАСГ. Певне значення для діагностики жирового гепатозу має комп'ютерна томографія – виявляється «велика сіра печінка», що пов'язано зі зниженням її щільності [28,34]. За допомогою методів візуалізації не є можливим провести відмінності між НАСП та НАСГ. «Золотим стандартом» діагностики НАСГ є морфологічне дослідження печінки [28, 34,61].

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було обстежено 90 пацієнтів у віці 28-70 років, з неалкогольною жировою хворобою печінки, що знаходяться на лікуванні в гастроентерологічному відділенні КЗ «Сумської обласної клінічної лікарні» (СОКЛ) з 2010 по 2011 роки.

Пацієнтів включали в дослідження при наявності верифікованої НАЖХП на підставі скарг, даних анамнезу захворювання, клінічної картини, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Та зі згодою пацієнта на участь у дослідженні. Наявність стеатозу печінки підтверджували даними УЗД, а на користь НАСГ свідчило, у додаток до ультразвукових змін, підвищення активності сироваткових трансаміназ. Всі хворі були перевірені на відсутність алкогольного анамнезу, маркерів вірусних гепатитів В та С, ознак імунного гепатитів.

Пацієнти були розділені на дві групи: І група складалась з 56 пацієнтів зі стеатозом печінки, II група – це 34 пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом. Усі хворі обох груп були обстежені за єдиним планом, котрий передбачав:

- Фізикальне обстеження. Опитування та огляд з використанням методів пальпації, перкусії та аускультації.
- Лабораторні дослідження. СРБ визначали високочутливим імунотурбодиметричним методом на біохімічному аналізаторі OLYMPUS AU 400 з використанням наборів “Beckman Coulter” (США) за методикою виробника (чутливість 0,15 мг/л). Біохімічний аналіз крові з визначенням АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП. Проводили статистичну обробку даних.

Стосовно стандартного лікування НАЖХП, усі пацієнти отримували лікування до складу якого обов’язково входили: Есенціале форте Н по 2 капсули 3 рази на добу протягом одного місяця та Урсофальк по 1 капсулі 3 рази на добу протягом місяця. Пацієнти обох груп дотримувались дієтичного харчування (дієта № 5 за Певзнером).

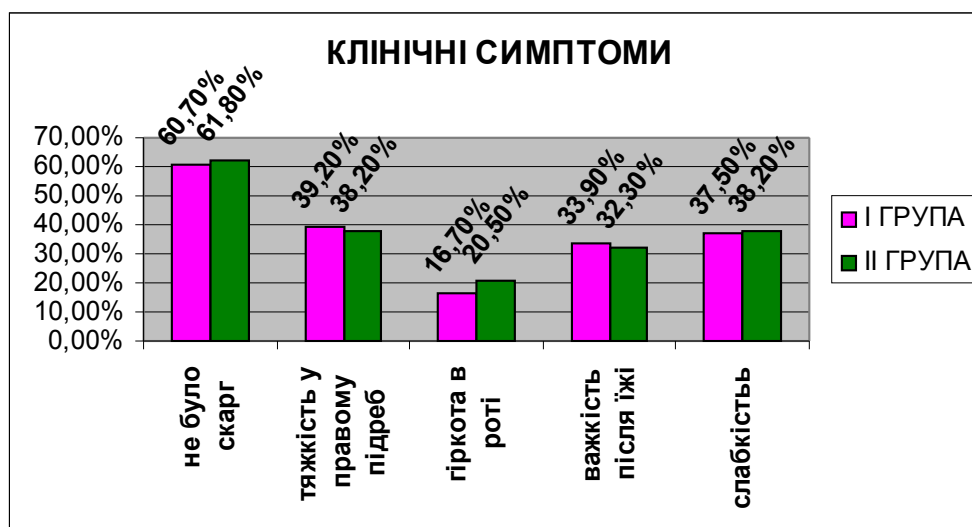


## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При обстеженні 90 хворих із НАЖХП (57 жінки та 33 чоловіків) не встановлено гендерних переваг в обох групах обстежених (жінок у I групі – 58,9 %, в II групі – 54,5 %), що не суперечить літературним даним щодо гендерного складу хворих НАЖХП [46].

У результаті клінічного обстеження хворих встановили, що 34 (60,7 %) пацієнтів I групи та 21 (61,8 %) пацієнти II групи не пред'являли скарг з боку шлунково-кишкового тракту взагалі. Скарги на тяжкість у правому підребер'ї пред'являли 22 (39,2 %) хворих I групи, та 13 (38,2 %) пацієнтів II групи. Відчуття гіркоти в роті відмічали 9 (16,7 %) осіб I групи, та 7 (20,5 %) хворих II групи. Відчуття важкості після вживання жирної та смаженої їжі відмічали 19 (33,9 %) пацієнти I групи, та 11 (32,3 %) хворих II групи. У I групі незначну слабкість відмічали 21 (37,5 %) пацієнти. У II групі 11 (32,3 %) осіб пред'являли скарги на незначну слабкість та 2 (5,9 %) пацієнти відзначали значну слабкість та неспроможність виконувати будь-яку фізичну роботу. Дані представлені на рис.1

Рис.1 Клінічні симптоми у пацієнтів з НАЖХП



При об'єктивному обстеженні у 73,2 % пацієнтів I групи та у 70,6 % хворих II групи спостерігали збільшення розмірів печінки до 1-2 см та 2-3 см відповідно.

Таким чином, клінічна симптоматика в обстежених хворих була неспецифічною та будь-яких суттєвих, статистично достовірних, відмінностей серед обстежених хворих I та II групи не знайдено.

В останні роки значно збільшилась кількість робіт, в яких головний акцент зроблено на провідну патогенетичну роль хронічного запального процесу в розвитку МС. Основним компонентом як МС так і НАЖХП є синдром ІР. Так, встановлено, що при ожирінні та ІР підвищений рівень СРБ, загальноприйнятого маркера гострої фази запалення [15, 59]. Також, існують повідомлення, що ІР без ожиріння супроводжується підвищенням рівня СРБ, як у людей, так і у тварин. Інсулін має вибірковий вплив на синтез білків в печінці, підвищує синтез альбуміну і знижує синтез СРБ і фібриногену. Таким чином, в умовах ІР виникає підвищення синтезу білків гострої фази запалення. Отже хронічне субклінічне запалення є частиною синдрому ІР.

У багатьох дослідженнях відмічено лінійне збільшення рівня СРБ із збільшенням кількості метаболічних порушень, таких як дисліпідемія, ожиріння, ІР, підвищення артеріального тиску, цукрового діабету 2 типу [55]. Однак, існуючі дані стосовно рівнів СРБ на різних етапах розвитку НАЖХП неоднозначні. У таблиці 1 представлені рівні СРБ отримані нами у пацієнтів на НАСП та НАСГ.

Таблиця 1. *Вміст С-реактивного білка у хворих на різних етапах неалкогольної жирової хвороби печінки*

Показник	Норма	I група( n=56)	II група( n=34)
СРБ, мг/л	3,5±0,12	4,6±0,15*	5,8±0,16*..

1. \* - вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з нормою;
2. \*\* - вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) між групами хворих

Досліджуючи рівень сироваткового СРБ, виявили його достовірне підвищення у хворих I та II груп в порівнянні з нормою. У хворих на НАСГ підвищення СРБ було не тільки в порівнянні із нормою, а й в порівнянні з пацієнтами I групи.

Аналіз показників функції печінки у хворих на НАЖХП представлений у таблиці 2.

Таблиця 2. **Функціональний стан печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки**

Показник	I група ( n=56)	II група ( n=34)
АЛТ Од/л	27,1±1,2	58,7±2,11 *
АСТ Од/л	25,1±0,79	50,8±1,9 *
ГГТП Од/л	22,6±1,03	102,5±4,34 *
ЛФ Од/л	133,7±6,3	210,5±8,14 *

\* - вірогідність відмінності між групами хворих ( $p < 0,05$ )

Відмічали достовірне підвищення рівнів трансаміназ серед обстежених пацієнтів на НАСГ по відношенню до хворих на НАСП. ЛФ,  $\gamma$ -ГГТП були достовірно підвищені тільки серед пацієнтів на НАСГ.

Отримані нами дані узгоджуються з точкою зору про підвищення активності сироваткових трансаміназ при НАСГ [27].

Пацієнтам обох досліджуваних груп проводилось повторне дослідження рівня СРБ, трансаміназ (АСТ, АЛТ) та біохімічних показників холестази (ЛФ, ГГТП) на 25 добу від початку лікування. Результати представлені у таблиці 3

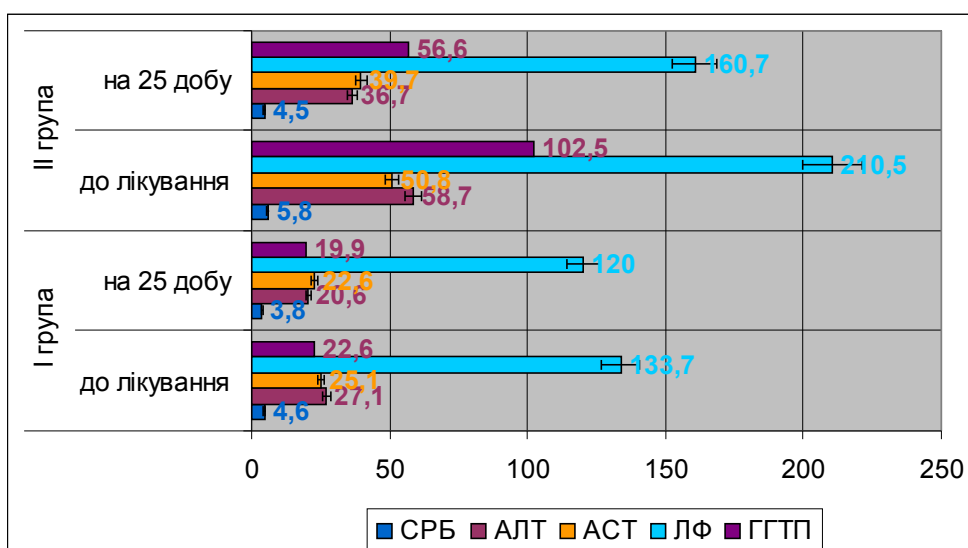
Таблиця 3. *Функціональний стан печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на 25 добу від початку лікування*

Показник	I група ( n=56)	II група ( n=34)
АЛТ Од/л	20,6±0,97	36,68±2,61 *
АСТ Од/л	22,6±1,04	39,7±2,7 *
ГГТП Од/л	19,9±1,26	56,6±4,78 *
ЛФ Од/л	120±6,05	160,7±10,7 *
СРБ мг/л	3,8±0,12	4,5±0,16 *

\* - вірогідність відмінності між групами хворих ( $p < 0,05$ ).

На 25 день після початку лікування спостерігалось зниження рівня трансаміназ, ЛФ, ГГТП та СРБ у хворих обох груп. У пацієнтів I групи рівні АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП знизились до рівня норми. Тоді як у хворих II групи вони залишились вище загальноприйнятих норм. Динаміка основних біохімічних показників у хворих з НАЖХП до початку та після лікування предствлена на рис.2

Рис. 2 **Динаміка основних біохімічних показників у пацієнтів з НАЖХП**



## **ВИСНОВКИ**

1. У 34 (60,7 %) пацієнтів з НАСП у та 21 (61,8 %) пацієнта зі НАСГ клінічних проявів не було. При наявності клініки, основною скаргою було тяжкість у правому підребер'ї у 22 (39,2 %) хворих I групи, та у 13 (38,2 %) пацієнтів II групи. Відчуття гіркоти в роті відмічали 9 (16,7 %) осіб I групи, та 7 (20,5 %) хворих II групи. На відчуття важкості після вживання жирної та смаженої їжі скаржились 19 (33,9 %) пацієнтів I групи, та 11 (32,3 %) хворих II групи. У I групі незначну слабкість відмічали 37,5 % пацієнтів. У II групі 32,3 % осіб пред'являли скарги на незначну слабкість та 5,9 % пацієнтів відзначали значну слабкість та неспроможність виконувати будь-яку фізичну роботу. Таким чином, у хворих на НАСП та НАСГ не знайдено клінічних відмінностей перебігу захворювання.

2. Встановлено вірогідне підвищення рівнів СРБ у хворих на різних етапах НАЖХП по відношенню до норми, більш виражене серед пацієнтів із НАСГ, що підтверджує наявність у даних пацієнтів хронічного субклінічного запалення.

3. Встановлено достовірне підвищення рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ) серед пацієнтів на НАСГ та НАСП, у порівнянні з нормою. ЛФ, ГГТП були достовірно підвищені тільки серед пацієнтів на НАСГ.

4. На 25 день після початку стандартного лікування встановлено зниження рівня трансаміназ, ЛФ, ГГТП та СРБ у хворих обох груп. У пацієнтів I групи рівні АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП знизились до рівня норми. Тоді як у хворих II групи вони залишились достовірно вищими загальноприйнятих норм.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амосова Е.Н. Атеросклероз: некоторые факты о холестерине / Е.Н. Амосова // Журнал практического врача. — 1996. — № 5. — С. 34–38.
2. Бабак О.Я. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / О.Я Бабак, Н.А Кравченко, С.В. Виноградов // Український терапевтичний журнал. — 2007. — №3. — С. 98–106.
3. Бабак О. Я. Тактика ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / О. Я. Бабак // Гастроэнтерология. — 2009. — № 209. — С. 28–31
4. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клинические перспективы гастроэнтерологии. — 2009. — №1. — С. 3–9.
5. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / О. П. Богомолов, Т. В. Павлова // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 31–39.
6. Васюкова О. В. Проект международного консенсуса по ожирению у детей / О. В. Васюкова // Эндокринологический вестник. — 2007. — С. 8–9.
7. Воронина Л. А. Неалкогольный стеатогепатит в практике терапевта / Л.А. Воронина // Медицинский вестник. — 2009. — № 34. — С. 12-14
8. Вялов С.С. Новые возможности выявления скрытых заболеваний у студентов с помощью скрининговой диагностики в рамках программы «Здоровье»: внедрение и эффективность/ В. И. Кузнецов, А.М. Ходорович // Вестник РУДН, Серия Медицина. — 2009. — № 4 (33). — С. 92–8.
9. Гарник Т. П. Вплив диференційованої терапії на перебіг стеатогепатиту / Т. П. Гарник // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 2 (16). — С. 45-50.
10. Гладких А. И. Современные возможности терапии неалкогольной жировой болезни печени / А. И. Гладких // Здоровье Украины. — 2009. — №8. — С. 50-51

11. Глинкина И. В. Сравнительная эффективность влияния компенсации углеводного обмена и терапии аторвастатином на липидный обмен и С-реактивный белок при сахарном диабете 2-го типа / И. В. Глинкина, А. В. Зилов, Г. А. Мельниченко [и др.] // Тер. архив. - 2008. - № 12. – с. 17 – 22.
12. Григорьев П. Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика / П. Я. Григорьев // Рус. Мед. Журн. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 30-31.
13. Егорова Е. Г. Печень и метаболический синдром / Е. Г. Егорова, Л. Ю. Ильченко // Гепатология. – 2005. - № 4 . – С. 28-35.
14. Задонченко В.С. Метаболический синдром: лечение ожирения и нарушений углеводного обмена / Т. В. Адашева, О. Ю. Демичев, О. Н. Порывкина // Справочник поликлинического врача. — 2005. — Т. 3 – С. 14 – 18
15. Звягинцева Т. Д. Эссенциальные фосфолипиды: перспективы лечения и профилактики неалкогольного стеатогепатита / Т. Д. Звягинцева // Здоров'я України. – 2007. - № 6. – С. 49-51.
16. Ивашкин В. Т. Неалкогольный стеатогепатит / В. Т. Ивашкин, Ю. О. Шульпекова // Болезни органов пищеварения. – 2000. - № 2. – с. 41 – 46.
17. Иванова Л. М. Клініко-біохімічна характеристика неалкогольного стеатогепатиту в пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень у поєднанні з туберкульозом органів дихання / Л. М. Иванова, Ю. В. Сидоренко // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 6 (44). – С. 37–41.
18. Карнейро М. де Мур. Неалкогольный стеатогепатит / М. де Мур. Карнейро // Клинические перспективы в гастроэнтерологии. – 2001. - №2. – С. 12–15.
19. Коруля І. А. Сучасні підходи до лікування хворих стеатогепатитом на фоні аліментарного ожиріння / І. А. Коруля // Сучасні аспекти клінічної дієтології. – Київ, 2004. – С. 81-84.

20. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, Е. Г. Егорова // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 26. – С 1706-1720.
21. Маммаев С. Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С. Н. Маммаев, Н. В. Багомедова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. – 2007. - № 4. – С. 35–39.
22. Мельниченко Г. А. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составная часть метаболического синдрома / Г. А. Мельниченко, Е. А. Пышкина // Терапевтический архив. – 2001. - № 73 (12). – С. 5–8.
23. Метаболический синдром. Пособие для терапевтов и кардиологов / Под ред. Е. И. Соколова. — Москва.: Соверо-пресс, 2005. — 48 с.
24. Минушкин О. Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами / О. Н. Минушкин // Consilium medicum. – 2001. – С. 9–11.
25. Мітченко О. І. Метаболічний синдром та дисліпідемії / О. І. Мітченко // Нова медицина. – 2003. - № 4. – С. 42-44.
26. Одинцова А. Х. Неалкогольный стеатогепатит / А. Х. Одинцова, А. Л. Киясов // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2005. - № 1. – С. 20–24.
27. Павлов Ч.С. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, О. Н. Коновалова и др // Клиническая медицина. – 2009. – № 9. – С. 40–5.
28. Просоленко К.А. Неинвазивная диагностика фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени / К. А. Просоленко, А. В. Колесникова // Гастроэнтерология. – 2010. – №4. – С. 5-8
29. Подымова С. Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) / С. Д. Подымова // Терапевтический архив. – 2006. - № 4. – С. 32–38.



30. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, Н. В. Кондратова [и др.] // Гепатология. – 2005. - № 5. – С. 30-36.
31. Соломенцева Т. А. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение / Т. А. Соломенцева // Сучасна гастроентерологія. – 2004. - № 6 (20). – С. 25–29.
32. Степанов Ю. М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. - № 3 (29). – С. 4–7.
33. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч. С. Павлов, Ю. О. Шульпекова, В. Б. Золотаревский [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. – 2005. - № 2. - С. 13–20.
34. Ткач С. М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени / С. М. Ткач // Здоров'я України. – 2009. - № 1-2 (206-207). – С. 63-65.
35. Фадеенко Г. Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г. Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - № 3 (13). – С. 9–17.
36. Фадеенко Г. Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г. Д. Фадеенко, Н. А. Кравченко, С. В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. - № 3 (23). – С. 88–95.
37. Федоров И. Г. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение / И. Г. Федоров, И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков // Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 6. С. 401-405.
38. Харченко Н. В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів / Н. В. Харченко // Вісн. фармакол. та фармації. – 2001. - № 3. – С. 18-25.

39. Хворостинка В. М. Патогенетичні аспекти уражень печінки у хворих на цукровий діабет / В. М. Хворостинка, Т. А. Мойсеєнко // Врачебная практика. – 2002. - № 3. – С. 61-65.
40. Хухліна О. С. Роль інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки Частина I / О. С. Хухліна // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 3 (35). – С. 78–84.
41. Хухліна О. С. Роль інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки Частина II / О. С. Хухліна // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 4 (36). – С. 81–86.
42. Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа / В. Шварц // Тер. архив. – 2009. - № 10. – С. 74-80.
43. Шульпекова Ю. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю. О. Шульпекова // Фарматека. – 2007. - № 6 (141). – С. 48-53.
44. Щекина М. И. Неалкогольная жировая болезнь печен / М. И. Щекина// Consilium medicum. – 2009. – № 8. – Т. 11. – С. 37–39
45. Щербинина М. Б. Возможности применения «Эссливер Форте» при лечении заболеваний печени / М. Б. Щербинина // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 4 (48). – С. 59-65.
46. Adams L. A. Nonalcoholic fatty liver disease / L. A. Adams, P. Angulo, K. D. Lindor // CMAJ. – 2005. – Vol. 172 (7). – P. 899–905.
47. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance / P. A. Kern, S. Rananathans, C. Li et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 108. – P. 437-446.
48. Almeida A. M. Fatty liver disease in severe obese patients / A. M. Almeida, H. P Cotrim, D. B. Barbosa et al.// Diagnostic value of abdominal ultrasound. World J Gastroenterol. – 2008. – № 14 (9). – P. 1415–1418.

49. Amarapurkar D. N. Prevalence of metabolic syndrome in non-diabetic and non-cirrhotic patients with non-alcoholic steatohepatitis / D. N. Amarapurkar, N. D. Patel // *Trop. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 25 (3). – P. 125-129.
50. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346 (16). – P. 1221 – 1231.
51. Bax inhibition protects against free fatty acid-induced lysosomal permeabilization / A. E. Feldstein, N. W. Werneburg, Z. Li et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. G1339-46.
52. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis / U. Beuers // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – № 3. – P. 318–328.
53. Browning J. D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J. D. Browning, J. D. Horton // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114 (2). – P. 147 – 152.
54. Comar K. M. Review article: drug therapy for non-alcoholic fatty liver disease / R. M. Comar, R. K. Sterling // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2006. – Vol. 23, Issue 2. – P. 207-215.
55. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids / M.K. Chang, C.J. Binder, M. Torzewski et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 13043–13048.
56. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992 / W. Koenig, M. Sund, M Frohlich et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 237-242.
57. Donaldson P. T. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis / P. T. Donaldson // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, N 4. – P. 599-608.
58. Dongiovanni P. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty

liver disease Gut / P. Dongiovanni, L. Valenti, R. Rametta et al // . – 2010. – № 59. – P. 267–273.

59. Farrel G. C. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis / G. C. Farrel, C. Z. Larter // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, № 2, Suppl. 1. – P. 99–112.

60. Festa A. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) / Festa Andreas, Ralph D`Agostino, Georg Howard // Circulation. – 2000. – № 102. P. 42 – 47.

61. Harrison S. A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study / S. A. Harrison, S. Torgerson, P. H. Hayashi // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98 (9). – P. 2042-2047.

62. Haukeland J.W. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterised by elevated levels of CCL2 // J.W. Hepatol, J.K. Damas, Z. Konopski // – 2006. – Vol. 44 (6). – P. 1167–1174.

63. Hotamisligil G. S. Adipose expression of tumor necrosis factor – direct role in obesity-linked insulin resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B. M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. 87-91.

64. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance / S. Klaus // Curr. Drug. Targets. – 2004. – Vol. 5, N 3. – P. 241-250.

65. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and vistafin / C. A. Curat, V. Wegner, C. Sengenès et al. // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 744-747.

66. Masato Y. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH / Y. Masato, J Gastr, M. Hironori, I. Hiroshi // J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. – P. 573–582

67. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome / G. Marchesini, R. Marzocchi, F. Agostini et al. // Curr. Opin. Lipidol. – 2005. – Vol. 16 (4). – P. 421-427.

68. Pai C. Kao. Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment / Pai C. Kao, Shu-Chu Shiesh, Ta-Jen Wu // *Annals of Clinical and Laboratory Science*. – 2006. – Vol. 36. – P. 163-169.
69. Plasma C-reactive protein is not elevated in physically active postmenopausal woman taking hormone replacement therapy / B. L. Stauffer, G. L. Hoetzer, D. T. Smith et al. // *J Appl Physiol*. – 2004. – Vol. 96. – P. 143-148.
70. Pittas A. G. Adipocytokines and insulin resistance / A. G. Pittas, N. A. Joseph, A. S. Greenberg // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 2. – P. 447-452.
71. Relationship between leptin, insulin, body composition and liver steatosis in non-diabetic moderate drinkers with normal transaminase levels / S. Valtuena, F. Numeroso, D. Ardigo et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 153, N 2. – P. 283-290.
72. Savage A. J. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation / A. J. Savage, K. F. Petersen, G. I. Shulman // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 828-833.
73. Sheth S. G. Nonalcoholic Steatohepatitis / S. G. Sheth, F. D. Gordon, S. Chopra // *Ann Intern Med*. – 1997. – Vol. 126. – P. 137–145.
74. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterised by elevated levels of CCL2 / J. W. Haukeland, J. K. Damas, Z. Konopski et al. // *J Hepatol.* – 2006. - Vol. 44(6). – P. 1167–1174.

